

10/509919

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

Rec'd PCT/PTO 04 OCT 2004

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 09 MAR 2004



WIPO PCT

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/01030	Date du dépôt international (jour/mois/année) 02.04.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 04.04.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D471/04		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
- ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).
- Ces annexes comprennent 15 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 22.10.2003	Date d'achèvement du présent rapport 05.03.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Boletti-Cremers, K N° de téléphone +49 89 2399-8541 

PCT/FR 03/01030

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/01030

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

- | | | | |
|--|------|----------------|------|
| 1. Déclaration | | | |
| Nouveauté | Oui: | Revendications | 1-12 |
| | Non: | Revendications | |
| Activité inventive | Oui: | Revendications | 1-12 |
| | Non: | Revendications | |
| Possibilité d'application industrielle | Oui: | Revendications | 1-12 |
| | Non: | Revendications | |

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Point V.

Le document suivants, cité dans le RdR International , a été considéré comme pertinent pour l'examen de la présente demande . Sa numérotation sera conservée pour la suite de la procédure :

- (1) EP-A-97 636, cité dans la demande.

1. Nouveauté

Dans la mesure où le composé de (1) (voir page 7, ligne 23) a été exclu du libellé de la revendication 1 actuelle , celle-ci et toutes les revendications qui se réfèrent directement ou non à cette revendication sont maintenant considérées comme nouvelles.

Toutefois il convient de remarquer que, du fait de l' emploi d' une exclusion (disclaimer) supplémentaire , il se pourrait que la demande soit soumise à une suspension de procédure dès l' entrée de la phase régional Européenne et ce, jusqu'à l' issue des Décisions G1/03 and G2/03 , suite à la Decision T166/84 (OJ EPO 1984, 489).

2. Activité inventive.

Au vu de l' argumentation comparative de la Demanderesse du contenu de la demande avec le contenu de (1) et qui sous entend que le profil pharmacologique des composés décrits dans (1) est sans rapport avec celui de ceux de la demande, l' activité inventive de la demande peut être reconnue.

5

- R_9 et R_{10} identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-COOR₁₂ où R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

10

ou R_3 et R_4 forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons, à condition toutefois que lorsque R_3 représente un radical alcoxy et R_4 représente un radical -O-Alk-NR₉R₁₀ ou un radical hydroxy, R_1 ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy.

éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15

On préfère un composé de formule I dans laquelle

- R_1 représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

20

25

30

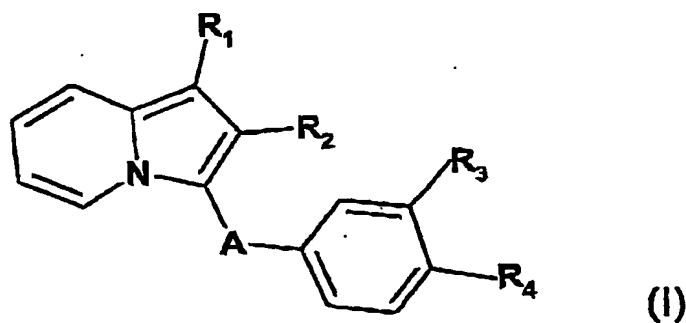
35

- -NR₅R₆
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-SO₂-Ph
- -NH-CO-Ph
- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk
- -O-(CH₂)_n-cAlk
- -O-Alk-COOR₇
- -O-Alk-O-R₈
- -O-Alk-OH
- -O-Alk-NR₅R₆
- -O-Alk-CN
- -O-(CH₂)_n-Ph
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇
- -CO-NH-Alk

REVENDICATIONS

1. Composés de formule I,

5



dans laquelle

- R_1 représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

10

- $-NR_5R_6$
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-SO_2-Ph$
- $-NH-CO-Ph$
- $-N(Alk)-CO-Ph$
- $-NH-CO-NH-Ph$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- $-O-Alk-OH$
- $-O-Alk-C(NH_2):NOH$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-Alk-CN$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- $-CO-NH-Alk$

15

20

25

dans lesquelles

5

10

15

20

25

30

35

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone
- cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 0 à 5,
- m représente un nombre entier de 1 à 5,
- R₅ et R₆ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R₈ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical -CO-Alk ,
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical d'halogénure d'alkyle de 1 à 5 atomes de carbone comportant 3 à 5 atomes d'halogène, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- A représente un radical -CO-, -SO- ou -SO₂-,
- R₃ et R₄ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule
 - -Alk-COOR₇
 - -NR₅R₆
 - -NH-Alk-COOR₇
 - -NH-COO-Alk
 - -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀
 - -N(R₁₁)-SO₂-Alk

- -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆
- -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀
- -N(R₁₁)-CO-Alk
- -N(R₁₁)-CO-CF₃
- -NH-Alk-HetN
- -O-Alk-NR₉R₁₀
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -O-Alk-HetN

dans lesquels n, m, Alk, R₅, R₆, et R₇, ont la signification donnée précédemment pour R₁ et

- R₉ et R₁₀ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-COOR₁₂ où R₁₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

ou R₃ et R₄ forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons, à conditions toutefois que lorsque R₃ représente un radical alcoxy et R₄ représente un radical -O-Alk-NR₉R₁₀ ou un radical hydroxy, R₁ ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de formule I, selon la revendication 1, dans laquelle

- R₁ représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

- -NR₅R₆
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-SO₂-Ph
- -NH-CO-Ph
- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk

5

10

dans lesquelles

15

20

25

30

35

- $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{cAlk}$
- $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
- $-\text{O}-\text{Alk}-\text{O}-\text{R}_8$
- $-\text{O}-\text{Alk}-\text{OH}$
- $-\text{O}-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{O}-\text{Alk}-\text{CN}$
- $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{Ph}$
- $-\text{O}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_7$
- $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Alk}$

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone
- cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 0 à 5,
- m représente un nombre entier de 1 à 5,
- R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_8 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical $-\text{CO}-\text{Alk}$,
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical trifluorométhyle, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone
- A représente un radical $-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$,

- R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule

- $-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
- $-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
- $-\text{NH}-\text{COO}-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{CF}_3$
- $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{HetN}$

dans lesquels n , m , Alk , R_5 , R_6 , et R_7 , ont la signification donnée précédemment pour R_1 et

- R_9 et R_{10} identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical $-\text{Alk}-\text{COOR}_{12}$ où R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composés de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans laquelle

- R_1 représente, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOH}$ dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone, un radical de formule $-\text{O}-\text{Alk}-\text{Ph}$ dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone et Ph représente un radical phényle éventuellement

substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou par un ou plusieurs radicaux carboxy, un radical de formule -NH-CO-Ph, un radical de formule -NH-SO₂-Ph ou radical de formule -NH-CO-NH-Ph,

- 5
- R₂ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
 - A représente un radical -CO-,
 - R₃ et R₄ différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy un radical alcoxycarbonyl de 2 à 6 atomes de carbone,
- 10 éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

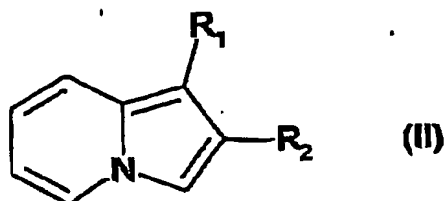
4. Composé de formule I, selon la revendication 1, choisi parmi les composés suivants :

- 15
- (4-amino 3-méthoxy phényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone
 - acide 3-(4-amino 3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
 - acide 2-([3-(4-amino 3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy) acétique
 - (4-amino 3-méthoxy phényl) {1-[(4-chlorobenzyl) oxy] 2-méthyl-indolizin-3-yl} méthanone
 - (4-amino 3-méthoxy phényl) {1-[(3-méthoxybenzyl) oxy] 2-méthyl-indolizin-3-yl} méthanone
 - acide 4-([3-(4-amino 3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy) méthyl) benzoïque
 - acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
 - 3-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl carbonyl] benzoate de méthyle
 - acide 4-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
 - acide 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
 - acide 2-amino-5-([1-[(3-méthoxybenzoyl)amino]-2-méthyl indolizin-3-yl] carbonyl) benzoïque
 - acide 2-amino-5-([2-méthyl-1-[(3,4,5-triméthoxybenzoyl)amino] indolizin-3-yl] carbonyl) benzoïque
 - acide 2-amino-5-([1-[(3-méthoxyphényl) sulfonyl] amino]-2-méthyl indolizin-3-yl] carbonyl) benzoïque
- 20
- 25
- 30

éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

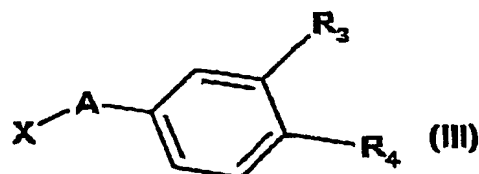
35 5. Procédé de préparation des composés de formule I selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que

A) l'on condense un dérivé d'indolizine de formule II,



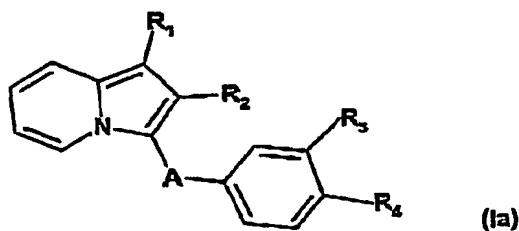
dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification donnée pour la formule I mais R_2 ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical d'halogénure d'alkyle,

5 avec un dérivé de formule III,

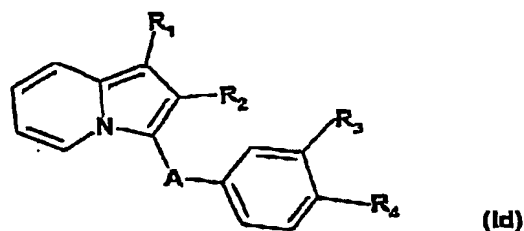


dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_3 ou R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical nitro, un radical trifluoroacétamido, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, pour obtenir les composés de formule Ia, Id ou Ik,

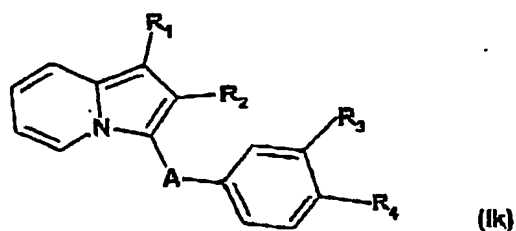
10



R_3 et /ou $R_4 = -NO_2$



R_3 et /ou $R_4 = -CO_2Alkyl$

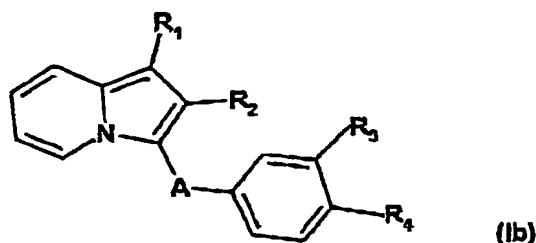


R_3 et /ou $R_4 = -NH-COCF_3$

et ensuite,

- a) on soumet les composés de formule Ia à une réduction pour obtenir les composés de formule Ib,

5



R_3 et / ou $R_4 = -NH_2$

dans laquelle R_3 et / ou R_4 représentent un radical amino, lesquels ensuite composés de formule Ib

- 10
- sont soumis l'action d'un halogénure d'alkyle pour obtenir les composés de la formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NR_5R_6$ (dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone) un radical $-NH-Alk-NR_5R_6$ ou un radical $-NH-Alk-COOR_7$ (dans lequel R_7 ne représente pas un atome d'hydrogène) à partir duquel par une saponification ultérieure on obtient les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-Alk-COOR_7$ dans laquelle R_7 représente un atome d'hydrogène,

15

ou

- 20
- sont soumis à une acylation pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-CO-Alk$, ou un radical $-NH-CO-Alk-NR_9R_{10}$, lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ dans lequel R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$ ou un
- 25

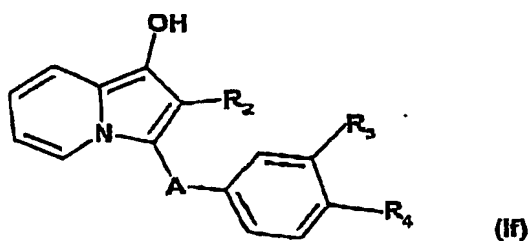
radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOH$,

ou

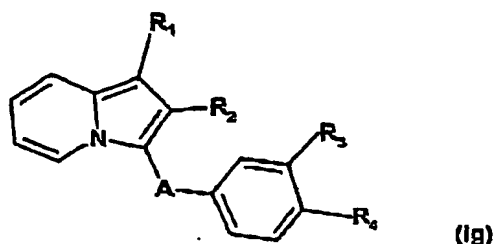
- sont soumis à une sulfonylation, pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-SO_2-Alk$ ou un radical $-NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$, lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ dans lequel R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOH$

- b) on soumet les composés de formule Id dans laquelle R_3 et / ou R_4 représentent un radical alcoxycarboxyle à une saponification pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_3 et / ou R_4 représente un radical carboxy,

- c) on soumet lorsque R_1 représente un radical benzyloxy les composés de formule Ia à l'action de l'acide trifluoroacétique ou les composés de formule Id à une hydrogénation, pour obtenir les composés de formule If,



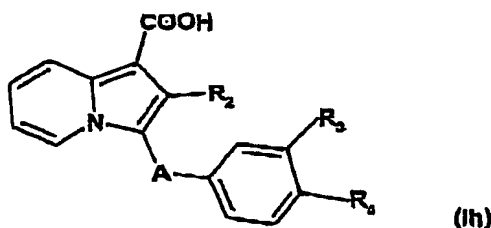
dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, et ensuite que l'on soumet les composés de formule If à une O-alkylation pour obtenir les composés de formule Ig,



dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, et R_1 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical $-O-(CH_2)_n-cAlk$, un radical $-O-Alk-COOR_7$, un radical $-O-Alk-NR_5R_6$ un radical $-O-(CH_2)_n-Ph$ un radical $-O-Alk-O-R_8$, - qui lorsque R_8 représente un radical $-COCH_3$ peut donner par saponification ultérieure un radical $-O-Alk-OH$ - ou un radical $-O-Alk-CN$ qui par traitement avec de l'hydroxylamine conduit à un radical $-O-Alk-C(NH_2)=NOH$,

ou

- d) on soumet lorsque R_1 représente un radical alcoxycarbonyle les composés de formule Ia à une saponification pour obtenir les composés de formule Ih,



dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, lesquels ensuite sont soumis à l'action d'un dérivé d'amine pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_1 représente un radical $-CO-NH-Alk$ ou à l'action d'un dérivé d'acide aminé pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_1 représente un radical $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$

ou

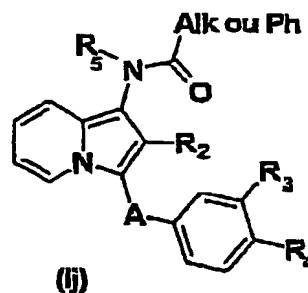
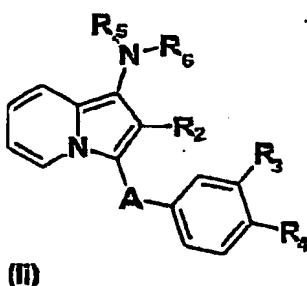
- e) on soumet lorsque R_1 représente un radical $-NH-CO_2tButyle$ les composés de formule Ia ou Id

soit à une alkylation suivie d'une déprotection et d'une éventuelle deuxième alkylation pour obtenir les composés de formule II,

81

- soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule Ij dans laquelle R_5 représente un atome d'hydrogène, suivie d'une éventuelle alkylation pour obtenir les composés de formule Ij dans laquelle R_5 représente un radical alkyle

5

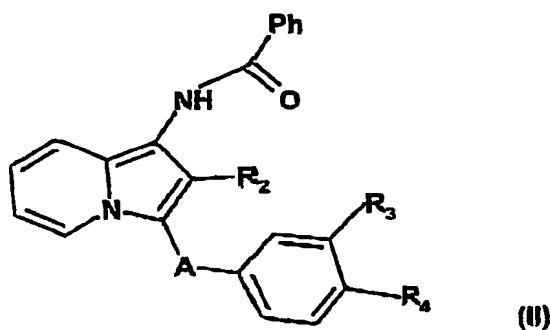


ou

- f) on soumet lorsque R_1 représente un radical $-NH-CO_2tButyle$ les composés de formule Ik

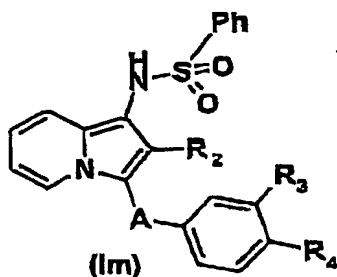
10

- soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule II

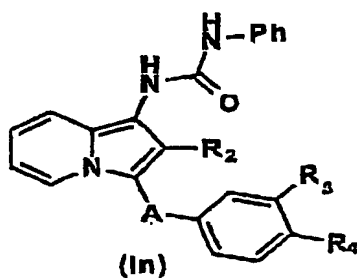


15

- soit à une déprotection suivie d'une sulfonylation pour obtenir les composés de formule Im



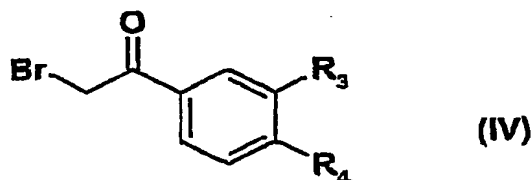
• soit à une déprotection suivie d'un traitement par un phénylisocyanate pour obtenir les composés de formule In



5

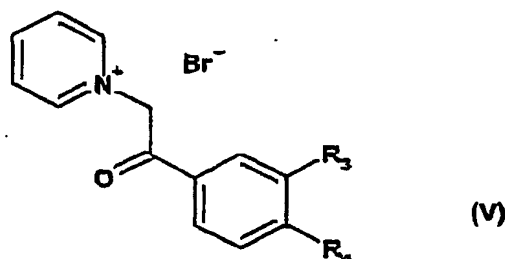
OU

10 B) lorsque R_1 représente un groupement électro-attracteur, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical un radical d'halogénure d'alkyle et A représente un radical $-\text{CO}-$, on fait réagir la pyridine avec une bromoacétophénone de formule IV,



15

pour obtenir les composés de formule V,



5 lesquels ensuite sont soumis à une cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'acrylate d'éthyle ou un dérivé halogéné de crotonate d'éthyle en présence d'un oxydant pour obtenir les composés de formule Ia dans laquelle R_1 représente un radical éthoxycarbonyle et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical un radical d'halogénure d'alkyle.

10

5. 6. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

15

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des maladies nécessitant une modulation des b-FGF's.

20

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que le carcinomes de poulmon, sein, prostate et œsophage, des cancers induisant des métastases tels que le cancer du colon et le cancer de l'estomac, des mélanomes, des gliomes, des lymphomes, et des leucémies.

25

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post angioplastie, des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires de

30

l'hypertrophie cardiaque, ou des complications vasculaires du diabète comme les rétinopathies diabétiques.

- 5 10. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD.

- 10 11. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia).

- 15 12. Utilisation d'un composé de formule I selon la revendication 1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile dans le traitement des maladies nécessitant une modulation des b-FGF's.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/FR2003/00103



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SSL0082/MS	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR2003/001030	International filing date (day/month/year) 02 avril 2003 (02.04.2003)	Priority date (day/month/year) 04 avril 2002 (04.04.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 471/04		
Applicant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>15</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22 octobre 2003 (22.10.2003)	Date of completion of this report 05 March 2004 (05.03.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/001030

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-3, 5-70, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages 4, filed with the letter of 24 February 2004 (24.02.2004).

☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. 1-12, filed with the letter of 204 February 2004 (204.02.2004).

☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____
☐ the claims, Nos. _____
☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 03/01030

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The following document, cited in the international search report, was considered relevant for the examination of the present application. The numbering given below will be used throughout the rest of the procedure.

D1: EP-A-97636, cited in the application.

1. Novelty

In so far as the compound of D1 (see page 7, line 23) has been excluded from the wording of claim 1 in its present form, said claim and all claims directly or indirectly referring thereto are now considered novel.

However, pursuant to Decision T166/84 (OJ EPO 1984, 489), it should be noted that the application may be suspended upon entry into the European regional phase pending Decisions G1/03 and G2/03, on the grounds that a further disclaimer is used.

2. Inventive step

In view of the applicant's argument, which compares the content of the application with that of D1 and according to which the pharmacological profile of the compounds described in D1 bears no relationship with that of the compounds of the application, the inventive step of the application is acknowledged.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.